

レコルダティ (RECORDATI) : イスツリサ® (オシロドロスタット)の日本での承認に関するお知らせ

内因性クッシング症候群患者に対する有効性・忍容性の良好な副腎皮質ホルモン合成阻害剤・イスツリサ® (オシロドロスタット) が日本の厚生労働省の承認を取得したことをレコルダティが発表

2021年3月23日、イタリア・ミラノにて - レコルダティは本日、「クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」を効能・効果として、イスツリサ® (オシロドロスタット) が日本の厚生労働省に承認されたことを発表しました。イスツリサ®は、内因性クッシング症候群患者に対する新しい治療薬であり、第3相試験 (LINC 3) において、ほとんどのクッシング病の成人患者のコルチゾール濃度を正常化し、管理可能な安全性プロファイルを示しました。¹ 日本人患者を対象とした第2相試験の結果、イスツリサ®は、非下垂体性の内因性クッシング症候群の患者においてもコルチゾール濃度を正常化することが示されました。²

イスツリサ®は、欧州では内因性クッシング症候群の成人患者の治療に、米国では下垂体手術が選択できない、あるいは治癒が見込まれないクッシング病の成人患者の治療に認可されています。^{3,4} イスツリサ®は、コルチゾールの生合成の最終段階を担う酵素である11β-水酸化酵素 (CYP11B1) を阻害する経口薬です。^{3,4}

「イスツリサ®がクッシング症候群患者に有効で、一般的に忍容できる経口治療薬として厚生労働省に承認されたことは、当社の内分泌領域フランチャイズにおいて新しい大きな節目となりました。イスツリサ®を必要とするすべての患者の皆さまにお届けすることをお約束します。」と最高経営責任者であるのアンドレア・レコルダティは述べています。「私はレコルダティを代表して、臨床試験に参加された患者の方々と、彼らを支えたご家族や介護者の方々に感謝の意を表します。また、この治療を必要としている患者の皆さまに届けるための、治験責任医師、臨床医、研究スタッフの懸命な努力にも感謝しております。」

「イスツリサ®は、生命を脅かす重篤な希少疾患であるクッシング病を含む内因性クッシング症候群患者を治療する上で、重要かつ評価の高い治療薬です。」と、草津総合病院先進医療センター／国立病院機構京都医療センターの島津章医師は述べています。「クッシング症候群は、心血管疾患や脳血管疾患のリスクを高めるだけでなく、血液凝固性の亢進、糖尿病、感染症、うつ病、QOL (生活の質) の低下などに繋がります。クッシング症候群の患者は、適切な治療を受けない場合、死亡率が高まります。これまでは、有効性が限られていたり、副作用が多かったりなどの理由で、コルチゾール濃度を下げる薬を必要としている患者の皆さんにとって承認された選択肢は非常に少ない状況でした。そして、今日ついに、学術的に十分に立証された、効果的な経口治療薬が登場いたしました。この治療薬は、十分な治療を受けることのできなかつた患者の皆さんの医療ニーズに応える新しい治療法を提供します。」

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.

登録事務所
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milano, Italy
電話番号: +(39) 024 87 871
FAX +(39) 024 007 3747

全額払込済株式資本 26,140,644.50ユーロ
ミラノ、モンツァ、ブリアンツァ、ロディ 登録番号: 00748210150USA
税コード/VAT番号: 00748210150
ミラノ REA番号: 401832c



今回の承認は、イスツリサ®が大部分の患者の cortisol 濃度を正常化することを実証し、それに伴って本疾患の多くの臨床症状が改善されることを示した LINC の臨床プログラムによって得られたデータに基づいています。¹ LINC 3 試験の第 3 段階では、8 週間の無作為化離脱期間終了時（34 週目）に、イスツリサ®が投与された患者では、クッシング病治療の主要目的である平均尿中遊離 cortisol（mUFC）が正常に維持された割合が、プラセボ群と比較して著しく高い結果となりました（86.1%対 29.4%、Cochran-Mantel-Haenszel 正確確率の両側検定 $p < 0.001$ ）。¹ イスツリサ®に関連する副作用で、LINC 3 試験中に 10%以上の患者に発生したものは、副腎機能不全、悪心、疲労、グルココルチコイド欠乏症、血中 cortisol コトロピン増加、無力症、頭痛、ホルモン値異常、関節痛、血中テストステロン増加、食欲減退、嘔吐でした。

レコルダティは、イスツリサ®は 2021 年の第 3 四半期に日本で市販が可能になると見込んでいます。

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社の代表取締役社長 藤原聡は、「レコルダティ・レア・ディジーズは、クッシング症候群をはじめとする希少な重篤な疾患を抱える患者の皆さまを支援するという使命を果たすため、内分泌領域の商業、医療、マーケットアクセス対応の各チームを積極的に強化しています。有効性と忍容性の良好な治療薬であるイスツリサ®を日本のクッシング症候群患者の皆さまにお届けできることを大変嬉しく思います。販売は今年（2021）の下半期となる予定です。」と述べています。

イスツリサ®の安全に関する重要情報

最新の添付文書をご参照ください（添付文書は PMDA のウェブサイト（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）で公開予定です）。

クッシング症候群について

クッシング症候群とは、外因性（薬など）または内因性の cortisol の慢性過剰分泌により起こる疾患です。⁵ 本疾患は、稀で重篤および治療困難な疾患であり、患者数は年間 100 万人あたり最大 5 人と推計されています。⁵ 内因性クッシング症候群の原因はさまざま、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を分泌する下垂体腺腫（クッシング病）、下垂体外に発生する良性または悪性の ACTH 分泌腫瘍（異所性 ACTH 症候群）、cortisol を分泌する副腎腺腫または癌などがあります。⁵ クッシング症候群は、病気の認知度が低いこともあり、診断が遅れることが多く、その結果、患者の方の治療が遅れが出る傾向があります。^{5,6} cortisol 濃度の上昇が長期間続くと、かなりの罹患率、死亡率、合併症や併存疾患による QOL（生活の質）の低下に繋がります。⁷ そのため、クッシング症候群の治療においては、cortisol 濃度の正常化が第一の目標となります。⁸

LINC 3 について

LINC 3 は、クッシング病患者を対象にイスツリサ®の安全性と有効性を評価するために、8 週間の二重盲検かつ無作為化離脱期間を含む 48 週間の多施設共同臨床試験として実施されました。¹ LINC 3 試験の主要評価項目は、26 週目に無作為にイスツリサ®またはプラセボに割り付けられた患者のうち、8 週間の無作為化離脱期間終了時（34 週目）に mUFC が正常値上限（ULN）を超えず、かつこの期間中に投与を増量しなかった患者の割合と設定されました。¹



RECORDATI

重要副次評価項目は、最初の24週間、非盲検治療としてイスツリサ®を投与した後、12週目以降は増量することなく、 $mUFC \leq ULN$ となった登録患者の割合と設定されました。¹LINC 3では、持続性または再発性のクッシング病患者、または手術の対象とならない新規のクッシング病患者137名が参加しました。¹

イスツリサ®について

副腎内のコルチゾールの生合成の最終段階を促進する酵素である11 β -水酸化酵素(CYP11B1)を可逆的に阻害する経口薬であり、EUおよびスイスでは内因性クッシング症候群の成人患者の治療に、米国では下垂体手術が選択できない、あるいは治療が見込まれないクッシング病患者の治療に認可されています。^{3,4}イスツリサ®は、日本国内では1mgおよび5mgのフィルムコーティング錠として販売される予定です。本製品の使用に関する注意事項については、添付文書をご覧ください。

参照

1. Pivonello R *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:748-61.
2. Tanaka T *et al. Endocr J* 2020;67:841-52.
3. Isturisa® summary of product characteristics. May 2020.
4. Isturisa® prescribing information. March 2020.
5. Lacroix A *et al. Lancet* 2015;386:913-27.
6. Rubinstein G *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2020;105.
7. Pivonello R *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:611-29.
8. Nieman LK *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807-31.

レコルダティ・グループについて

1926年に設立されたレコルダティは、イタリア株式取引所(Reuters RECI.MI, Bloomberg REC IM, ISIN IT 0003828271)に登録される国際的な製薬グループで、4300人以上の従業員を擁し、医薬品の研究、開発、製造、販売を行っています。レコルダティは、イタリアのミラノに本社を置き、ヨーロッパ全域(ロシア、トルコを含む)、北アフリカ、米国、カナダ、メキシコ、一部の南米諸国、日本、オーストラリアで事業を展開しています。医療情報担当者たちの各地での効率的な取り組みにより、希少疾患の治療に特化したビジネスを含む多くの治療分野において、独自開発およびライセンス契約に基づく革新的な医薬品の幅広い普及が実現しています。レコルダティは、各地域の新製品ライセンス取得のために選ばれたパートナーであり、希少疾患の治療法を中心とする新しい分野の研究開発に取り組んでいます。2020年の連結売上高は14億4,890万ユーロ、営業利益は4億6,900万ユーロ、純利益は3億5,500万ユーロとなりました。

詳細は以下をご覧ください。

レコルダティのウェブサイト：www.recordati.com

投資家窓口

Federica De Medici

(39)0248787393

Email：investorelations@recordati.it

メディア窓口

Studio Noris Morano

(39)0276004736, (39)0276004745

Email：norismorano@studionorismorano.com

文書には、レコルダティ・グループの将来の出来事、営業・経済・財務実績に関する将来予測の記述が含まれています。それらの将来予測に関する記述は、その性質上、将来の出来事や状況から発生する予測不可能な影響を受けるため、リスクや不確実性を伴います。従って、実際の結果は、レコルダティ・グループの制御範囲を超えるさまざまな理由により、予測とは大きく異なる可能性があります。

本文書に記載されているレコルダティ・グループの医薬品専門分野およびその他の製品に関する情報は、レコルダティ・グループの活動における情報としてのみ提供されるものであり、従って、医学および科学的な指示や推奨、広告を目的としたものではありません。